

© ГОРОДЕЦКАЯ И.В., КОРЕНЕВСКАЯ Н.А., 2010

## ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ СТРЕСС-РЕАКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В.\*, КОРЕНЕВСКАЯ Н.А.\*\*

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра нормальной физиологии\*,

кафедра терапевтической стоматологии\*\*

**Резюме.** В опытах на 648 крысах-самцах породы Вистар массой 220-250 г установлено, что хронический стресс (содержание животных по 18 особей в клетках размером 20х30х40 см в течение 1, 2 и 3 месяцев) вызывает комплекс изменений (гипертрофию надпочечников, инволюцию селезенки и тимуса, ulcerацию слизистой оболочки желудка, изменения концентрации глюкозы, общих белков и липидов, кортизола и инсулина в крови, снижение физической выносливости), выраженность которых увеличивается по мере стрессового воздействия, что приводит к гибели крыс. Мерказолил (1,2 мг на 100 г массы тела в течение 14 дней, затем в половинной дозе) уменьшает степень мобилизации компенсаторных механизмов, что вызывает более существенные язвенные повреждения слизистой желудка, снижение физической выносливости и смертность животных. Тироксин (3,0-5,0 мкг на кг массы в течение 28 дней, затем в половинной дозе) вызывает противоположные изменения. Следовательно, интенсивность стресс-реакции при хроническом стрессовом воздействии зависит от тиреоидного статуса организма.

**Ключевые слова:** хронический стресс, стресс-реакция, тиреогормоны.

**Abstract.** In experiments on 648 male Wistar rats with the mass of 220-250 g it has been determined, that chronic stress (keeping 18 animals in every cage of the size 20x30x40 cm during 1, 2 and 3 months) causes a variety of changes (hypertrophy of adrenal glands, involution of the spleen and thymus, ulceration of the mucous membrane of the stomach, changes in the concentration of glucose, total protein and lipids, cortisol and insulin in blood, decrease in exercise tolerance), the expressiveness of which increases in proportion to stress influence, that results in the death of rats. Mercazolil (1,2 mg per 100 g body weight during 14 days, then in half dose) reduces the degree of compensatory mechanisms mobilization that causes more significant damages to the ulcerated gastric mucosa, decrease in exercise tolerance and animal mortality. Thyroxin (3,0-5,0 mg per kg body weight during 28 days, then in half dose) causes opposite changes. Consequently, the intensity of stress reaction under chronic stress influence depends on thyroid status of the organism.

Одним из приоритетных направлений современных научных исследований в области медицины и биологии является изучение механизмов адаптации организма к воздействию экстремальных факторов среды, вызывающему развитие совокупности неспецифических приспособительных изменений, направленных на минимизацию не-

благоприятного влияния стрессоров – реакций общего адаптационного синдрома.

Важное значение в ответных реакциях организма на стрессовые ситуации, наряду с гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной, имеет гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система [1, 2].

Согласно градации видов и уровней стресса, наряду с эпизодическими стрессовыми воздействиями, различают острые и хронические стрессы [3]. Ранее было установле-

**Адрес для корреспонденции:** 210015, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, р. тел. 37-07-54, 24-08-92, моб. 8(029) 511-21-43. – Городецкая И.В.

но, что напряженность стресс-реакции при остром действии стрессоров – иммобилизации, холода, тепла – зависит от тиреоидного статуса организма [4, 5]. Однако в реальных условиях существования организм, как правило, подвергается хроническому влиянию стрессовых факторов.

Цель настоящей работы – изучить зависимость интенсивности стресс-реакции при хроническом стрессовом воздействии от тиреоидного статуса организма.

### Методы

Работа выполнена на 648 половозрелых белых крысах-самцах породы Вистар массой 220–250 г. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались международные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» и закон Республики Беларусь «О защите животных от жестокого обращения». Животных разделили на 19 групп: интактные, 3 группы контрольных – получавших крахмальный клейстер в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы стрессированных в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы гипотиреоидных – получавших мерказолил в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы стрессированных гипотиреоидных – получавших мерказолил и подвергнутых стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы получавших тироксин в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы получавших тироксин и подвергнутых стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев. В каждую группу отбирали по 36 крыс. Хронический стресс моделировали скученным содержанием животных (по 18 особей в клетках размером 20х30х40 см). Интактные крысы и крысы, получавшие крахмальный клейстер, содержались по 6 особей. Гипотиреоз создавали введением мерказолила (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (1,2 мг на 100 г массы тела в течение 14 дней). L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) вводили в дозах от 3,0 до 5,0 мкг на кг массы в течение 28 дней. Затем до окончания эксперимента указанные препараты вводили в половинной дозе. Введение осуществляли внутрижелудочно в 1% крахмальном клейсте-

ре с помощью специального зонда. Для исключения влияния на изучаемые параметры самой процедуры введения препаратов контрольные крысы, так же, как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали крахмальный клейстер тем же образом и в течение такого же срока. Животных умерщвляли декапитацией под уретановым наркозом.

Интенсивность стресс-реакции оценивали по изменениям относительной массы органов – маркеров стресса (надпочечников, селезенки, тимуса), состояния слизистой оболочки желудка, гормонального (концентрация кортизола и инсулина) и метаболического (уровень глюкозы, общих белков и липидов) профилей крови, физической выносливости и выживаемости животных. Стресс-сенситивные органы извлекали сразу после забоя крыс и освобождали от окружающих тканей. Их массу измеряли взвешиванием влажной ткани. Относительную массу органов рассчитывали как отношение абсолютной массы к массе тела. Для исследования ulcerации слизистой оболочки желудка удаляли, вскрывали вдоль большой кривизны и промывали физиологическим раствором. Состояние слизистой оболочки изучали визуально в отраженном свете под малым увеличением. Учитывали собственно язвы – полости, захватывающие слизистую и мышечную оболочки, и эрозии – неглубокие продолговатые поражения различной длины. Геморрагические поражения слизистой оболочки желудка, представленные массивными и точечными кровоизлияниями, не учитывали. Для обобщенной оценки степени повреждения определяли: тяжесть поражения, выражаемую средним баллом по 4-балльной шкале: 1 балл – эрозии, 2 балла – единичные язвы, 3 балла – множественные язвы, 4 балла – пенетрирующие или прободные язвы; частоту поражения – отношение числа животных, имевших дефекты слизистой, к общему количеству крыс в группе, выраженное в процентах; множественность поражения – отношение числа повреждений у всех крыс к числу животных в группе; язвенный индекс, являющийся интегральным показателем степени повреждения, – сумма тяжести, частоты и множественности поражения [6]. Содержание

кортизола и инсулина в крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов Института биоорганической химии НАН Беларуси – РИА-КОРТИЗОЛ-СТ, рино-ИНС-ПГ-<sup>125</sup>I. По соотношению этих гормонов – К/И коэффициенту, значение которого у интактных животных принимали за 1, судили о степени напряжения компенсаторных механизмов [7]. Концентрацию глюкозы оценивали по цветной реакции с ортотолуидином, общих белков – по Lowry [8], липидов – сульфифосфованилиновой реакцией. Физическую выносливость исследовали по времени плавания крыс с прикрепленным к основанию хвоста грузом, составлявшим 5% от массы тела, в воде комнатной температуры до опускания на дно. Выживаемость крыс изучали по показателю летальности, представляющему собой отношение числа погибших к концу эксперимента животных к общему количеству крыс в данной группе, выраженное в процентах.

Статистическую обработку результатов, относящихся к категории количественных данных, проводили с помощью программы «Статистика 6.0» с использованием модулей Основные статистики и таблицы, Непараметрические статистики, Дисперсионный анализ (ANOVA). Поскольку после первоначального определения характера распределения признака (Shapiro-Wilk, s test) было установлено, что оно отличалось от нормального, при межгрупповом сравнении использовали однофакторный дисперсионный анализ – медианный тест и метод ANOVA Краскелла-Уоллиса, при попарном – непараметрический критерий U Манна-Уитни. Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ). Для обработки данных выживаемости животных и частоте язвенных поражений слизистой желудка, являющихся качественными бинарными признаками, применяли модули Непараметрические статистики, Таблицы 2x2 (использовали точный критерий Фишера). Данные результаты представляли в процентах. Для обработки язвенного индекса, являющегося качественным порядковым

признаком, применяли модули Основные статистики и таблицы, Таблицы и заголовки, Подробные двухходовые таблицы (использовали модификации критерия  $\chi^2$  – метод Пирсона и метод максимального правдоподобия).

Статистически достоверными считали различия при  $P < 0,05$ .

### Результаты исследования

У интактных животных величина относительной массы надпочечников составила 0,21 (0,16; 0,25) мг/г, селезенки 4,29 (3,92; 4,85) мг/г, тимуса 2,16 (1,93; 2,50) мг/г, содержание в крови кортизола 31,61 (28,53; 34,72) нмоль/л, инсулина 82,09 (81,48; 166,26) пмоль/л, глюкозы 4,82 (4,45; 5,67) ммоль/л, общих белков 65,00 (60,00; 69,00) г/л, липидов 6,00 (5,56; 6,12) г/л, время плавания 11,28 (10,14; 12,22) мин (рис. 1-2).

После одного месяца стресса относительная масса надпочечников увеличивалась на 57%, селезенки и тимуса – снижалась на 23 и 24%. Язвенные поражения слизистой оболочки желудка развивались у 60% животных и характеризовались тяжестью 2,00 (0,00; 3,00) балла, множественностью пораженностью 3,00 (2,00; 3,00) язвы на крысу и язвенным индексом 6,50 (0,00; 7,00). Концентрация кортизола в крови повышалась на 97%, инсулина – падала на 40%, в результате чего К/И коэффициент превышал его значение в контроле в 3,16 раза. Уровень глюкозы, общих белков и липидов в крови возрастал на 18, 25 и 34% соответственно. Время плавания крыс уменьшалось на 42%. Следовательно, содержание животных в переполненных клетках, уже начиная с первого месяца, вызывает комплекс характерных для стресса изменений – гипертрофию надпочечников, инволюцию селезенки и тимуса, ulcerацию слизистой желудка, повышение концентрации кортизола и снижение – инсулина, увеличение К/И коэффициента и содержания метаболитов в крови, уменьшение физической выносливости. В результате этих изменений погибало 8,3% крыс.

Двухмесячный стресс приводил к повышению относительной массы надпочечников на 76%, падению таковой селезенки и тимуса

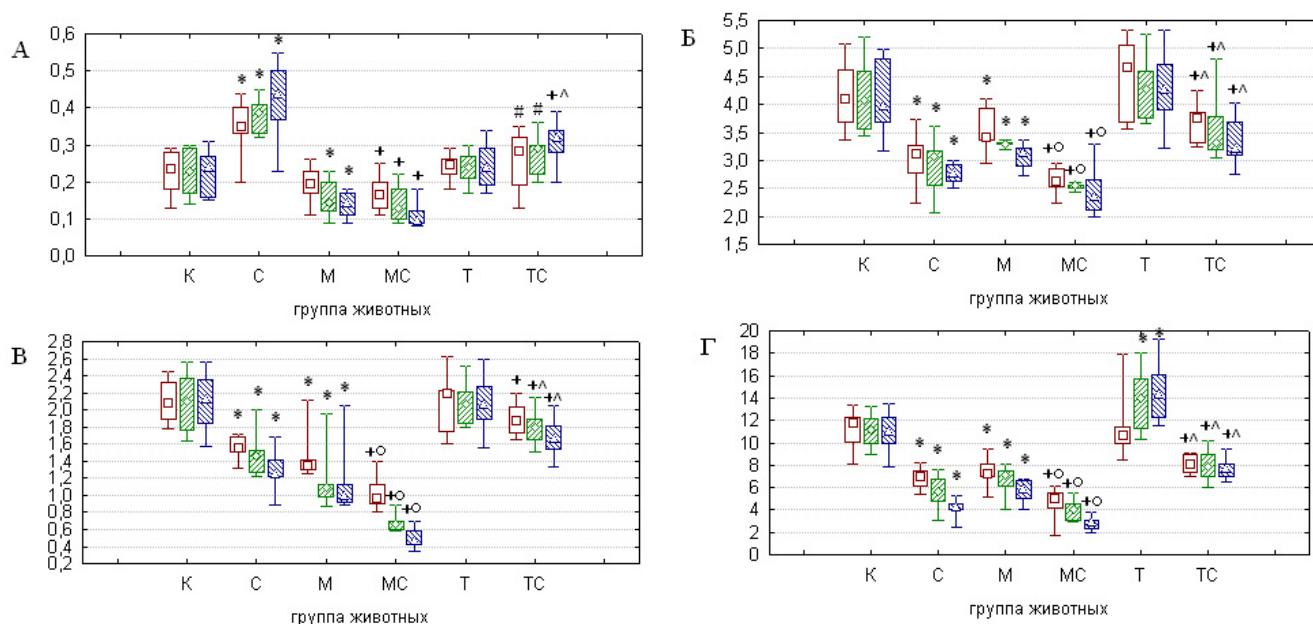


Рис. 1. Влияние тиреоидного статуса на изменения относительной массы надпочечников (А), относительной массы селезёнки (Б), относительной массы тимуса (В) (в баллах) и время плавания (в минутах) (Г) крыс при хроническом стрессе.

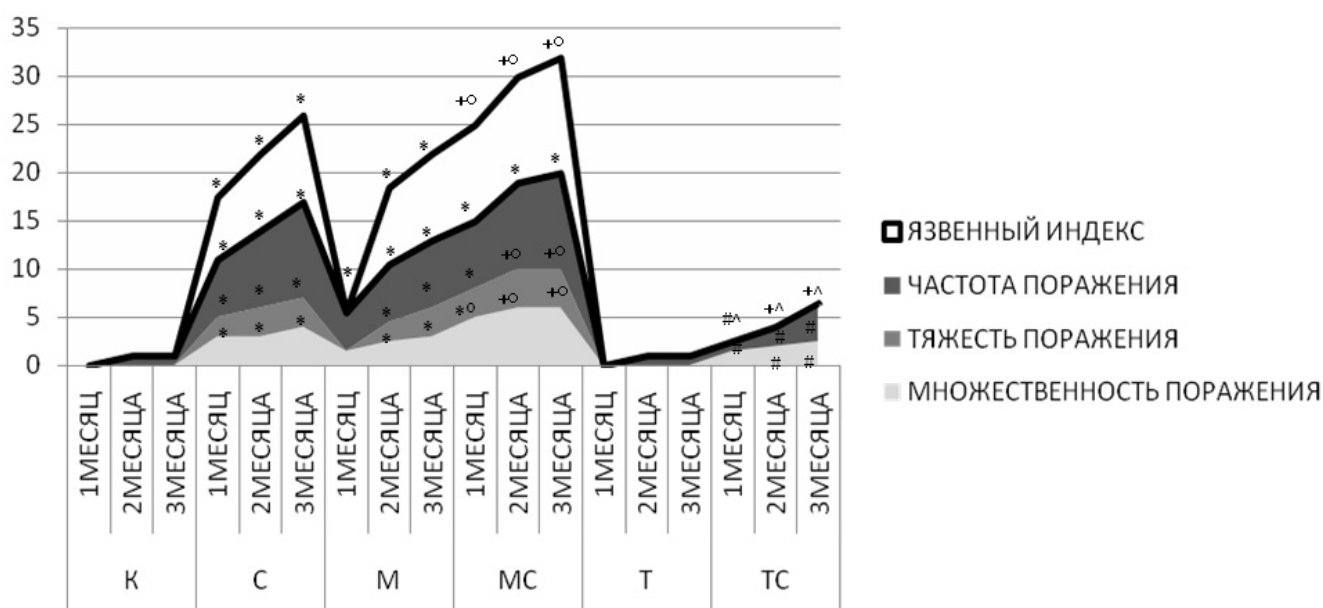


Рис. 2. Влияние тиреоидного статуса на показатели поражения слизистой оболочки желудка крыс при хроническом стрессе.

Примечание. Здесь и на остальных рисунках: 1) обозначения групп животных: К – контроль; С – стресс; М – мерказолил; МС – мерказолил и стресс; Т – тироксин; ТС – тироксин и стресс; 2) обозначения достоверности различий:  $P < 0,05$  по отношению: \* – к контролю; # – к стрессу без препаратов; + – к контролю и стрессу без препаратов; ° – к группе животных, получавших мерказолил; ^ – к группе животных, получавших тироксин; 3) данные представлены в виде графиков “Box and whisker”, где □, ◇, Δ – медиана; – (LQ; UQ) – верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля; – – минимальное и максимальные значения; 4) продолжительность стресса: □ – 1 месяц; ▨ – 2 месяца; ▩ – 3 месяца.

на 23 и 29%, изъязвлению слизистой оболочки желудка у 80% животных с тяжестью поражения 3,00 (2,00; 3,00) балла, множественностью поражения 3,00 (2,00; 4,00) язв на крысу и язвенным индексом 8,00 (7,00; 9,00). Концентрация кортизола в крови возрастала на 119%, инсулина – уменьшалась на 80%. Вследствие этого К/И коэффициент был больше, чем в контроле в 5,03 раза. Уровень глюкозы и общего белка в крови увеличивался на 32%, липидов – на 35%. Время плавания животных снижалось на 49%. Смертность составляла 13,9%. По сравнению со стрессом продолжительностью один месяц были большими: язвенный индекс – в 1,2 раза, содержание кортизола – на 24%, глюкозы – на 17%. Концентрация инсулина была меньше на 7%, а время плавания – на 13%. Следовательно, увеличение продолжительности стрессового воздействия приводит к нарастанию напряженности общего адаптационного синдрома, о чем свидетельствует и в 1,25 раза более высокий К/И коэффициент.

После 3 месяцев скученного содержания крыс относительная масса надпочечников повышалась на 96%, селезенки и тимуса – падала на 28 и 41%. Язвенные поражения слизистой желудка наблюдались у всех животных и имели тяжесть 3,00 (3,00; 3,00) балла, множественность поражения 4,00 (4,00; 5,00) язвы на крысу и язвенный индекс 9,00 (8,00; 9,00). Уровень кортизола в крови возрастал на 183%, инсулина – уменьшался на 89%, что вызывало увеличение К/И коэффициента в 7,24 раза. Содержание общих белков и липидов в крови увеличивалось на 37 и 47%. Концентрация глюкозы, в отличие от стресса продолжительностью один и два месяца, не повышалась, а снижалась – на 41%. Время плавания животных было меньше, чем в контроле, на 60%. По отношению к двухмесячному стрессу язвенный индекс был большим в 1,1 раза, как и уровни кортизола – на 67%, общих белков и липидов – на 7 и 10%, величина К/И коэффициента – в 1,42 раза. Концентрация глюкозы была меньше на 75%, инсулина на 5%. Время плавания было короче на 12%. По сравнению с одним месяцем стресса изменение всех показателей было достоверным. Следовательно, трехмесячное

содержание крыс в переполненных клетках характеризуется наибольшей интенсивностью стресс-реакции, приводящей к наиболее значительной гибели животных – 33,3%, что в 2,4 раза больше, чем после двух месяцев, и в 4,0 раза больше, чем после одного месяца стресса.

Мерказолил приводил к снижению прироста массы тела крыс на 6, 14 и 21%, частоте сердечных сокращений на 19, 28 и 30% через один, два и три месяца его введения. Также тиреостатик вызывал уменьшение относительной массы селезенки и тимуса на 17 и 33%, на 18 и 47%, 20 и 52% после одного, двух и трех месяцев соответственно, относительной массы надпочечников – на 39 и 43% после двух и трех месяцев. Относительная масса селезенки и тимуса через два и три месяца гипотиреоза была ниже, чем через один, надпочечников – только после трех месяцев. Мерказолил приводил к прогрессирующему по мере развития гипотиреоза изъязвлению слизистой оболочки желудка: через 1 месяц – у 40% животных с тяжестью поражения 0,00 (0,00; 2,00) балла, множественностью поражения 1,50 (0,00; 2,00) язвы на крысу и язвенным индексом 0,00 (0,00; 7,00); через 2 месяца – у 60% животных с тяжестью поражения 2,00 (0,00; 3,00) балла, множественностью поражения 2,50 (2,00; 3,00) язвы на крысу и язвенным индексом 8,00 (0,00; 9,00); через 3 месяца – у 70% животных с тяжестью поражения 3,00 (0,00; 3,00) балла, множественностью поражения 3,00 (2,00; 4,00) язвы на крысу и язвенным индексом 9,00 (0,00; 10,00). Уровень кортизола и инсулина в крови падал – на 28 и 55% после одного месяца введения мерказолила, на 26 и 93% после двух месяцев, на 35 и 101% после трех месяцев. При этом содержание кортизола было одинаковым на всем протяжении введения препарата, а инсулина – снижалось по мере его продолжительности. Величина К/И коэффициента превышала контроль в 1,47, 2,16 и 2,25 раза через один, два и три месяца скученного содержания гипотиреоидных животных. Концентрация глюкозы в крови уменьшалась на 34, 38 и 39%, общего белка – на 9, 11 и 16% после одного, двух и трех месяцев, липидов, напротив, возрастала – на 34% после одного и двух месяцев и на 48% после трех

месяцев. Уровень общего белка через два месяца введения мерказолила был меньшим, а глюкозы и липидов – таким же, как через один месяц. После трех месяцев применения препарата содержание глюкозы и липидов достоверно отличалось от такового после двух и одного месяцев, белка – было таким же, как после двух месяцев, и меньшим, чем после одного месяца. Время плавания гипотиреоидных крыс было меньше, чем в контроле: через один месяц введения мерказолила на 41%, через два месяца в той же степени – на 36%, через три месяца в большей мере, чем через два и через один – на 46%. Следовательно, угнетение функции щитовидной железы само по себе вызывало развитие характерных для стресса изменений – инволюцию селезенки и тимуса, ulcerацию слизистой оболочки желудка, увеличение К/И коэффициента, снижение физической выносливости животных. Вследствие этого наблюдалась гибель гипотиреоидных животных – 5,6% после одного месяца, 8,3% после двух месяцев и 13,9% после трех месяцев.

Стрессирование крыс, получавших тиреостатик, не сопровождалось возрастанием относительной массы надпочечников и приводило к дальнейшему уменьшению относительной массы селезенки и тимуса – на 17 и 18% через один месяц, на 18 и 19% через 2 месяца и на 18 и 25% через три месяца. Относительная масса надпочечников была одинаковой после одного и двух месяцев, а через три месяца – меньшей, чем через один, селезенки – одинаковой, тимуса – меньшей после второго месяца по сравнению с первым и после третьего месяца по сравнению со вторым и первыми месяцами воздействия. По отношению к контролю относительная масса всех изученных органов была меньшей: надпочечников – на 29, 48 и 66%, селезенки – на 34, 36 и 38%, тимуса – на 51, 66 и 77% соответственно после одного, двух и трех месяцев содержания животных в условиях перенаселенности. По сравнению со стрессом у эутиреоидных животных относительная масса надпочечников была ниже на 86, 124 и 162%, селезенки и тимуса – на 11 и 27%, 13 и 37%, 10 и 36% через один, два и три месяца воздействия. Т.е. степень снижения относительной массы селезен-

ки и тимуса при стрессировании гипотиреоидных крыс была меньшей: на 6% через 1 месяц стресса, на 5 и 10% через два месяца, на 8 и 16% через 3 месяца. Следовательно, при стрессе на фоне гипотиреоза не развивается гипертрофия надпочечников и ослабляются инволютивные изменения селезенки и тимуса.

Учитывая, что, во-первых, разрастание надпочечников при стрессе связано с повышением секреции адренокортикотропного гормона и что, во-вторых, тимолимфатическую инволюцию обуславливают глюкокортикоиды, это может свидетельствовать об ослаблении ответа гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы на стрессовые воздействия при гипотиреозе. В этих условиях кора надпочечников не в состоянии обеспечить повышенный выброс кортикостероидов в кровь. Действительно, концентрация кортизола в крови у после стрессирования гипотиреоидных крыс по отношению к группе мерказолил не возрастала и была одинаковой на всем протяжении эксперимента. Учитывая ее снижение, связанное с самим гипотиреозом, она оставалась ниже, чем в контроле, на 23, 27 и 37% после одного, двух и трех месяцев скученного содержания таких животных и была меньше, чем после стресса у эутиреоидных крыс: на 120% через один месяц, на 146% через два месяца и на 220% через три месяца воздействия. Уровень инсулина в крови по отношению к группе мерказолил прогрессивно уменьшался на 6, 14 и 16%, в результате чего становился ниже по сравнению с контролем на 61, 107 и 117% и был меньше, чем после стресса у эутиреоидных животных, на 21, 27 и 28% через один, два и три месяца воздействия соответственно. Величина К/И коэффициента при стрессировании гипотиреоидных крыс по отношению к животным, получавшим мерказолил, возрастала в 1,20, 1,42 и 1,56 раза, в результате чего составила 1,64, 2,24 и 2,52 после одного, двух и трех месяцев стресса и превышала соответствующий контроль в 1,76, 3,07 и 3,50 раза. По сравнению с повышением К/И коэффициента при стрессе у эутиреоидных крыс его увеличение при стрессе у гипотиреоидных было меньшим: в 2,63 раза после одного месяца воздействия, в 3,54 раза –

после двух и в 4,64 – после трех. Следовательно, гипотиреоз предотвращает повышение концентрации кортизола и способствует более значительному падению уровня инсулина в крови при хроническом стрессовом воздействии, что определяет менее выраженное возрастание К/И коэффициента, свидетельствующее о снижении напряженности компенсаторных механизмов в этих условиях.

В соответствии с описанными изменениями содержания инсулина находятся сдвиги концентрации глюкозы в крови стрессированных гипотиреоидных крыс: она не возрастала, как после стресса у эутиреоидных животных, а снижалась по отношению к группе мерказолил: в одинаковой степени – на 9% после одного и двух месяцев стресса и в большей степени – на 20% после трех, вследствие чего была меньше, чем в контроле, на 43, 47 и 59% и меньше, чем после стресса у эутиреоидных крыс, на 61, 79 и 18% на соответствующих сроках эксперимента. Уровень общего белка, в отличие от его изменения при стрессировании эутиреоидных животных, не повышался, а градуально падал: по отношению к группе мерказолил на 4, 5 и 6% и поэтому был ниже по сравнению с контролем на 13, 16 и 22% и по сравнению со стрессом у эутиреоидных крыс на 38, 48 и 59% после одного, двух и трех месяцев. Содержание общих липидов, как и при стрессе у эутиреоидных животных, повышалось – по сравнению с крысами, получавшими тиреостатик, на 16, 14 и 11%, однако это увеличение было менее выраженным – на 18, 21 и 36% через один, два и три месяца воздействия. Концентрация общих липидов в крови была одинаковой после одного и двух месяцев воздействия, а через три – меньшей, чем через два и один. Но, учитывая ее возрастание, вызванное самим мерказолилом, уровень липидов в крови был выше, чем в контроле, на 50, 48 и 59% и выше, чем после стресса у эутиреоидных животных, на 16, 13 и 12%. Следовательно, гипотиреоз изменяет направленность изменений содержания белков в крови на всем протяжении стресса, глюкозы после одного и двух месяцев, а после трех месяцев – способствует его большему падению и определяет более существен-

ное повышение концентрации общих липидов в крови стрессированных крыс на всех сроках эксперимента.

Поскольку при стрессе в условиях гипотиреоза секреция кортикостероидов корой надпочечников не повышается, адаптивные возможности организма снижаются. В полном соответствии с этим положением находятся обнаруженные нами большие по сравнению со стрессированными эутиреоидными животными повреждения слизистой оболочки желудка, снижение устойчивости к физической нагрузке, гибель крыс.

После одного месяца стресса язвенные поражения слизистой оболочки желудка развивались у 70% гипотиреоидных животных и характеризовались тяжестью 3,00 (0,00; 3,00) балла, множественностью поражения 5,00 (4,00; 5,00) язв на крысу и язвенным индексом 10,00 (0,00; 11,00). После двух месяцев язвы наблюдались у 90% гипотиреоидных животных с такими же тяжестью – 4,00 (3,00; 4,00) балла и множественностью поражения – 6,00 (5,00; 6,00) язвы на крысу и большим язвенным индексом – 11,00 (10,00; 12,00). После трех месяцев ульцерация слизистой оболочки желудка отмечалась у всех животных и имела большую по сравнению с двумя и одним месяцами тяжесть – 4,00 (4,00; 4,00) балла, большую по сравнению с одним месяцем множественность – 6,00 (6,00; 7,00) язв на крысу и больший по сравнению с двумя и одним месяцами язвенный индекс – 12,00 (11,00; 13,00). По сравнению с группой мерказолил тяжесть поражения была больше на 3,0, 2,0 и 1,0 балл, множественность поражения – в 3,3, 2,4 и 2,0 раза, язвенный индекс – на 10,0 через один месяц и на 3,0 через два и три месяца воздействия. По отношению к стрессу у эутиреоидных животных были большими тяжесть и множественность поражения – в 1,3 и 2,0 раза после двух месяцев, в 1,3 и 1,5 раза после трех месяцев. Язвенный индекс был большим на всем протяжении стресса: на 3,5 через один месяц и на 3,0 через два и три месяца.

Время плавания после стрессирования гипотиреоидных крыс прогрессивно уменьшалось: по сравнению с животными, получавшими мерказолил, на 19, 27 и 26%, в результа-

те чего становилось меньше, чем в контроле, на 60, 63 и 72% соответственно через один, два и три месяца воздействия. По отношению к его значению у стрессированных эутиреоидных крыс время плавания было меньшим: на 18% после одного месяца стресса, на 14% после двух и на 12% после трех месяцев. Следовательно, гипотиреоз способствует развитию более значительных повреждений слизистой оболочки желудка и в большей степени снижает физическую выносливость животных при хроническом стрессе. Все это свидетельствует об угнетении под его влиянием общей устойчивости организма. Данный вывод подтверждается большей смертностью стрессированных гипотиреоидных крыс: после одного месяца стресса погибало 16,7% таких животных, после двух месяцев – 33,3%, после трех месяцев в 1,7 раза больше, чем после двух, и в 3,3 раза больше, чем после одного, – 55,6%. Смертность крыс была в 2,4 и 1,7 раза выше по сравнению с ее величиной при двух- и трехмесячном стрессе без тиреостатика.

Введение тироксина не сопровождалось изменением прироста массы тела животных, частоты сердечных сокращений, что дало основание рассматривать примененные дозы как малые, близкие к физиологическим. Тироксин не влиял на относительную массу изученных органов, гормональный и метаболический профили крови. Значения К/И коэффициента составили 0,80, 0,85 и 0,86 через один, два и три месяца применения тироксина, т.е. были меньше, чем у интактных крыс в 1,25, 1,18 и 1,16 раза соответственно. Вместе с тем тироксин увеличил время плавания животных на 25% после двух месяцев его применения и в такой же мере – на 29% после трех.

При содержании крыс в переполненных клетках тироксин существенно ограничил изменения относительной массы стресс-сенситивных органов. По отношению к группе тироксин относительная масса надпочечников повышалась после трех месяцев стресса – на 38% и превышала контроль на такую же величину только на этом сроке. Относительная масса селезенки по сравнению с ее значением в группе животных, получавших тироксин, уменьшалась на 22, 23 и 25% через один, два

и три месяца стресса, в результате чего становилась ниже, чем в контроле, на 9% после одного месяца воздействия и на 18% после двух и трех. Относительная масса тимуса по отношению к группе тироксин через один месяц стресса не изменялась, через два – падала на 12%, через три – на 19%. По сравнению с контролем она была меньше на 9, 14 ( $0,05 < P < 0,1$ ) и 22% после одного, двух и трех месяцев воздействия. По отношению к значениям относительной массы указанных органов у стрессированных крыс, не получавших тироксин, относительная масса надпочечников была ниже – на 29, 48 и 58%, а селезенки и тимуса, напротив, выше – на 14 и 15%, 5 и 15%, 10 и 19% через один, два и три месяца стресса.

Ульцерация слизистой оболочки желудка после одного месяца стресса наблюдалась у 10% получавших тироксин животных и характеризовалась тяжестью поражения 0,00 (0,00; 0,00) балла, множественностью 1,50 (0,00; 2,00) язвы на крысу и язвенным индексом 0,00 (0,00; 0,00). После двух месяцев – у 20% таких животных с тяжестью поражения 0,00 (0,00; 0,00) балла, множественностью 2,00 (2,00; 2,00) язвы на крысу и язвенным индексом 0,00 (0,00; 0,00). После трех месяцев – у 40% животных и имела тяжесть поражения 0,00 (0,00; 2,00) балла, множественность 2,50 (2,00; 4,00) язвы на крысу и язвенный индекс 0,00 (0,00; 7,00). Значение язвенного индекса через два месяца нахождения в условиях перенаселенности получавших тироксин животных было меньшим, чем после одного, а через три – меньшим, чем после двух и одного месяцев. По сравнению с величиной параметров изъязвления при стрессе у крыс, не получавших тироксин, были меньшими: тяжесть поражения – на 3,0 балла через два и три месяца, его множественность – в 1,5 и 1,6 раза после двух и трех месяцев. Частота поражения была меньшей на всем протяжении стресса – на 50% через один месяц, на 60% через два и три месяца. Язвенный индекс также был менее значительным после одного, двух и трех месяцев воздействия: на 6,5, 8,0 и 9,0.

Концентрация кортизола в крови стрессированных на фоне тироксина крыс увеличивалась по отношению к группе тироксин на 29, 28 и 32%, инсулина – снижалась на 33, 38 и



34% через один, два и три месяца стресса. В результате уровень этих гормонов отличался от контроля: кортизола – был выше на 31, 30 и 32%, инсулина – ниже на 14, 56 и 57% после одного, двух и трех месяцев воздействия. При этом концентрация кортизола в крови через три месяца была более высокой, чем через два и один месяц, а инсулина – одинаковой. По сравнению с содержанием кортизола в крови животных, перенесших стресс без тироксина, его концентрация была меньше – на 66, 89 и 151%, а инсулина больше – на 26, 24 и 32% после одного, двух и трех месяцев стресса. К/И коэффициент после стресса у получавших тироксин крыс по отношению к группе тироксин возрастал в 1,75, 1,86 и 1,84 раза и составлял 1,40 через один месяц скученного содержания, 1,58 через два и три месяца. По сравнению с контролем он был в 1,51, 2,16 и 2,19 раза большим, а по сравнению с его величиной у стрессированных без тироксина животных – меньшим: в 2,10, 2,32 и 3,30 раза после одного, двух и трех месяцев стресса. Т.е. степень его повышения при стрессе на фоне тироксина была в 1,81, 2,70 и 3,93 раза меньшей, чем при таком же воздействии без препарата. Уровень метаболитов в крови стрессированных получавших тироксин крыс по отношению к группе тироксин через один месяц не изменялся. Через два месяца повышалось содержание общих липидов – на 6%, через три месяца – глюкозы, общих белков и липидов: на 20, 9 и 15% соответственно. В результате по сравнению с контролем концентрация всех метаболитов была более высокой: глюкозы на 9 и 21% после двух и трех месяцев, белков и липидов – на 10 и 15% после трех месяцев. По отношению к уровню метаболитов при стрессе у не получавших тироксин животных и у получавших препарат достоверно отличались: содержание глюкозы – было ниже на 8 и 23% через один и два месяца и выше на 62% через три месяца, концентрация общих белков и липидов была ниже на 24 и 29% через один месяц, на 27 и 29% через два месяца, на 27 и 32% через три месяца воздействия. Время плавания крыс при стрессе на фоне тироксина уменьшалось по сравнению с нестрессированными животными, получавшими препарат, на 18, 53 и 59% после одного, двух и трех

месяцев. Но, учитывая его повышение, связанное с применением тироксина, время плавания по отношению к его величине у контрольных крыс снижалось лишь на 29, 28 и 30% и было на 13, 21 и 30% большим по сравнению с таковым у животных, перенесших одно-, двух- и трехмесячный стресс без препарата. Следовательно, тироксин повышает физическую выносливость животных и минимизирует ее снижение при стрессе, в условиях которого он предупреждает повышение относительной массы надпочечников после одного и двух месяцев воздействия и ограничивает его после трех, как и снижение относительной массы селезенки и тимуса на всем протяжении скученного содержания крыс, лимитирует изъязвление слизистой оболочки желудка, увеличение концентрации в крови кортизола и падение – инсулина, возрастание К/И коэффициента, сдвиги метаболической картины крови: устраняет их после одного месяца стресса, как и повышение уровня общих белков и липидов после двух месяцев, минимизирует увеличение содержания глюкозы в крови в этот период, а также общих белков и липидов после трех месяцев, одновременно изменяя направленность сдвига концентрации глюкозы. Совокупность этих результатов указывает на повышение тироксином общей устойчивости организма, что доказывается меньшей смертностью стрессированных на его фоне крыс: после одного месяца стресса погибало 5,6% животных, после двух месяцев – 8,3%, после трех месяцев – 13,9%, что было в 2,4 раза меньше по сравнению со смертностью при трехмесячном стрессе у крыс, не получавших тироксин.

### Заключение

Характер взаимоотношений нейроэндокринных комплексов при стрессе обусловлен генетически [9] и зависит от функциональной активности эндокринных желез [10, 11]. Изменение последней может вносить определенную специфику в развитие стресс-реакции и вызывать неоднозначные эффекты. В связи с этим в данной работе исследовалось влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на интенсивность стресс-реакции при хроническом

стрессовом воздействии. Было обнаружено, что длительное скученное содержание животных, начиная с первого месяца, вызывает комплекс характерных для стресса изменений – гипертрофию надпочечников, инволюцию селезенки и тимуса, ulcerацию слизистой оболочки желудка, изменения концентрации метаболитов, кортизола и инсулина в крови, возрастание К/И коэффициента, снижение физической выносливости. Интенсивность стресс-реакции нарастает по мере стрессового воздействия, что приводит к повышению смертности крыс с увеличением его продолжительности. Угнетение функции щитовидной железы мерказолилом само по себе вызывает инволюцию селезенки и тимуса, изъязвление слизистой желудка, возрастание К/И коэффициента, уменьшение физической выносливости и гибель животных. При стрессе гипотиреоз препятствует гипертрофии надпочечников, повышению концентрации кортизола в крови, уменьшает степень инволюции селезенки и тимуса и возрастания К/И коэффициента, способствует более значительному по отношению к контролю падению уровня инсулина, повышению концентрации общих липидов в крови, изменяет направленность изменения содержания белков в крови на всем протяжении стресса, глюкозы после одного и двух месяцев, а после трех месяцев – способствует его большему снижению по сравнению с контролем. В целом, это указывает на уменьшение мобилизации компенсаторных механизмов, что подтверждается более существенными язвенными повреждениями слизистой оболочки желудка, снижением физической выносливости и гибелью животных. С другой стороны, тироксин ограничивает повышение относительной массы надпочечников, концентрации кортизола в крови, падение относительной массы селезенки и тимуса, уровней инсулина и глюкозы (через три месяца), возрастание К/И коэффициента, минимизирует изменения метаболического профиля крови. Эти результаты свидетельствуют о снижении интенсивности стресс-реакции, что доказывается меньшими изъязвлением слизистой оболочки желудка, снижением физической выносливости и смертностью животных. Данные результаты могут быть объяснены прямым дей-

ствием тиреоидных гормонов на клетки различных органов, в том числе и обеспечивающих адаптивные реакции организма, которое опосредовано взаимодействием йодтиронинов с их рецепторами, и непрямым, связанным с влиянием тиреоидных гормонов на интеграцию симпатических сигналов в клетках-мишенях. Существует и третья возможность – воздействие йодтиронинов на преавтономные нейроны в центральной нервной системе, расположенные в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [12].

### Литература

1. Филаретов, А.А. Функциональное значение многозвенного построения гипоталамо-гипофизарных нейроэндокринных систем / А.А. Филаретов // Успехи физиол. наук, 1996. – № 27 (3). – С. 3-12.
2. Pacak K. [et al.] Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of specificity // Amer. J. Physiol., 1998. – 275. – Vol. N 4. – pt. 2. – R1247 – R1255.
3. Федотчев, А.И. Стресс, его последствия для человека и современные нелекарственные подходы к их устранению. Успехи физиол. наук. 40 (1) : 77-91. 2009.
4. Городецкая, И.В. Уменьшение тиреоидными гормонами интенсивности общего адаптационного синдрома при антагонистических стрессах // Здоровье. – 2000. – № 7. – С. 25-28.
5. Городецкая, И.В. Снижение напряженности адаптационного синдрома тиреоидными гормонами / И.В. Городецкая, А.П. Божко // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. – 2000. – № 1. – С. 110-114.
6. Виноградов, В.А. Влияние нейропептидов на экспериментальную дуоденальную язву у крыс / В.А. Виноградов, В.М. Полонский // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1983. – т. 1. – С. 3-7.
7. Панин, Л.Е. Биохимические механизмы стресса / Л.Е. Панин. – Новосибирск: Наука, 1983. – 232 с.
8. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265-275.
9. Кокс, Т.А. Стресс / Т.А. Кокс. – М.: Медицина, 1981. – 213 с.
10. Фурдуй, Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов / Ф.И. Фурдуй. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 239 с.
11. Сидоров, Ю.А. Физиологические аспекты индивидуальной экоадаптации человека / Ю.А. Сидоров // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1994. – т. 80, № 6. – С. 70-80.
12. Alkemade, A. Central and peripheral effects of thyroid hormone signalling in the control of energy metabolism // Journal of Neuroendocrinology. – 2009. – Vol. 22. – P. 56-63.

Поступила 20.05.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.